

学位授与番号	甲第 1889 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日
氏 名	Abdelaziz Abdalla Shaban Hegazy
学位論文題目	Cleavage of growth differentiation factor 15 (GDF15) by membrane type 1-matrix metalloproteinase abrogates GDF15-mediated suppression of tumor cell growth (MT1-MMP によるグロウスディファレンシエイションファクター 15 (GDF15) の切断は GDF15 によるがん細胞増殖抑制を解除する)
論文審査委員	主 査 教 授 松本 邦夫 副 査 教 授 向田 直史 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本研究では TGF β スーパーファミリーのメンバーである Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) を膜型マトリックスメタロプロテアーゼ 1 (MT1-MMP) の新規基質として同定し、MT1-MMP による GDF15 切断の生理・病理的意義について検討した。結果は以下の様に要約される。

1. MT1-MMP を発現する HEK293T 細胞は GDF15 の成熟体を N²⁵²-M²⁵³ の間で切断し 6 kDa の C 末端断片を産生した。
2. MCF7 細胞を GDF15 で処理すると p53 の活性化と p21 の発現を誘導したが、MT1-MMP の発現によりこれらの誘導は解除された。
3. GDF15 で細胞を処理することにより GDF15 mRNA の産生が誘導された。
4. MCF7 細胞を GDF15 で処理することにより細胞増殖が抑制されたが、MT1-MMP 発現細胞では増殖抑制は認められなかった。しかしながら MMP 阻害剤である BB94 を添加すると GDF15 の増殖抑制活性が回復した。
5. 内因性に MT1-MMP を発現する HT1080 細胞に GDF15 遺伝子を導入すると高レベルの GDF15 前駆体タンパクを産生したが成熟体のレベルは低かった。しかし BB94 を添加すると成熟体のレベルが高値となった。
6. GDF15 遺伝子を導入した HT1080 細胞はコントロール細胞と同程度の細胞増殖速度であった。しかし、BB94 添加により GDF15 の成熟体のレベルが亢進するとともに細胞増殖が抑制された。一方、コントロール細胞では BB94 は細胞増殖に影響しなかった。

以上の結果から GDF15 成熟体は p53 活性化、p21 産生を誘導しその結果として細胞増殖が抑制されるが、MT1-MMP は GDF15 成熟体を切断し GDF15 を不活性化することによりがん細胞の増殖を促進することが示唆された。本研究は MT1-MMP による GDF15 切断の生理的意義を解明する労作であり学位に値すると評価された。